

Nutzen gegen Schaden abwägen

Die Rückrufaktion des Medikaments «Vioxx» hatte für die Firma Merck & Co. fatale Folgen.

—VON ROMAN BOUTELLIER, MICHEL DHUR UND ERIC MONTAGNE

overview Als der amerikanische Pharmakonzern Merck & Co. 1999 die Marktzulassung für das Schmerzmittel «Vioxx» erhielt, erhoffte sich die Firma einen lang anhaltenden Erfolg. Die Verkaufszahlen des Medikaments stiegen denn auch rasch an und die Firma generierte damit 2003 über 10 Prozent ihres Umsatzes. Befürchtungen über kardiovaskuläre – das Herz und die Gefässe betreffende – Nebenwirkungen verstärkten sich aber immer mehr. Als eine Studie diese Nebenwirkungen im Herbst 2004 bestätigte, reagierte Merck & Co. mit einem sofortigen weltweiten Rückruf von «Vioxx». Der Börsenkurs des Unternehmens sank an einem Tag über einen Drittel, und die Firma sah sich bis Ende März 2006 11 500 Klagen ausgesetzt.



PROF. DR. ROMAN BOUTELLIER ist Professor für Technologie- und Innovationsmanagement an der ETH Zürich. rboutellier@ethz.ch



MICHEL DHUR ist Student an der ETH Zürich. michel.dhur@student.ethz.ch



ERIC MONTAGNE, lic. oec. HEC, MBA EPFL, ist wissenschaftlicher Mitarbeiter und Doktorand an der Professur für Technologie- und Innovationsmanagement an der ETH Zürich. emontagne@ethz.ch

Mit der Entdeckung des COX-2 Enzyms im Jahr 1990 wurde der Grundstein für eine neue Medikamentenklasse, die Coxibs, gelegt. Der vermeintliche Vorteil gegenüber den bisherigen Schmerzmitteln war die deutliche Reduktion der Nebenwirkungen im gastrointestinalen Bereich. Magengeschwüre, Magenblutungen und Magenwandperforationen, die durch konventionelle Schmerzmittel verursacht werden können, sollten bei der Einnahme von «Vioxx» deutlich reduziert werden. Der Pharmakonzern Merck & Co. (siehe Kasten auf Seite 66) gehörte zu den Pionieren bei der Entwicklung der Coxibs und erhielt 1999 die Zulassung für das Schmerzmittel «Vioxx».

Im Mai 1999 kam «Vioxx» durch ein beschleunigtes Zulassungsverfahren auf den Markt. Die Vorteile des neuen Schmerzmittels sollten rasch möglichst vielen Patienten zu Gute kommen. Um die Überlegenheit von «Vioxx» zu beweisen, sollte die von der Firma Merck & Co. finanzierte «Vigor»-Studie ein umfassendes Sicherheitsprofil des neuen Medikamentes liefern. Dazu unterteilte man rund 8000 Patienten in zwei Gruppen. Eine Gruppe wurde mit «Vioxx», die andere mit «Naproxen», einem konventionellen Schmerzmittel, behandelt. Die mit «Vioxx» behandelten Patienten wiesen eine um die Hälfte reduzierte Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen auf. Die Studie bestätigte damit die erwarteten Vorteile des neuen Medikamentes.

Überraschend war jedoch, dass kardiovaskuläre – also das Herz und die Gefässe betreffende – Nebenwirkungen in der «Vioxx»-Gruppe doppelt so häufig auftraten wie bei der «Naproxen»-Gruppe. Die Zahl der nicht tödlichen Herzinfarkte lag in der «Vioxx»-Gruppe sogar um den Faktor fünf höher als in der mit «Naproxen» behandelten Gruppe.

Fehlen eines deutlichen Warnhinweises

Merck & Co. schrieb dieses Resultat damals einer kardioprotektiven Wirkung von «Naproxen» zu – ein Effekt, der bei diesem Medikament bis dato noch nie festgestellt wurde und bedeuten würde, dass Naproxen bei weitem das potenteste Medikament zur kardiovaskulären Prävention auf dem Markt gewesen wäre.

Die Studie wurde im Juni 2000 der amerikanischen Zulassungsbehörde «Food and Drug Administration» (FDA) vorgelegt. Jedes Medikament, das in der USA in den Verkauf kommt, muss die FDA zuerst freigeben. Im Fall von «Vioxx» verzichtete die Zulassungbehörde jedoch auf einen deutlichen Warnhinweis und vermerkte nur, das Schmerzmittel eigne sich nicht zur kardiovaskulären Prophylaxe. Am 23. November 2000 erschienen die Ergebnisse der «Vigor»-Studie im «New England Journal of Medicine». Die kardiovaskulären Nebenwirkungen wurden im Artikel nur am Rande erwähnt.



Die meisten Patienten sind nicht in der Lage, Nutzen und Schaden von Medikamenten abzuwägen. Sie brauchen fachliche Beratung.

Zwar zweifelten viele Forscher an der Erklärung von Merck & Co. zu den kardiovaskulären Unterschieden bei der Einnahme von «Naproxen» und «Vioxx». Doch niemand war in der Lage, solide Daten zu liefern, um die Befürchtungen zu untermauern.

Redeverbot für die Vertreter

Die Debatte zur Sicherheit von «Vioxx» veranlasste das Marketing des Unternehmens Merck & Co., einige Massnahmen einzuleiten. Die Firma gab ihren Vertretern die strikte Anweisung, auf keinen Fall mit Ärzten die kardiovaskulären Nebenwirkungen der Studie zu diskutieren. Stattdessen sollten sie sich auf eine Metastudie berufen. Dabei handelt es sich um eine von der Marketingabteilung der Firma Merck & Co. aufgesetzte Zusammenrechnung verschiedenster früherer Studien, in denen man «Vioxx» meist in niedriger Dosis über kurze Zeit verabreichte, was zu keinen kardiovaskulären Nebenwirkungen

führte. Mit dieser Broschüre versuchten die Vertreter den kritischen Ärzten zu zeigen, dass «Vioxx» ein geringeres Herzinfarkt-Risiko aufweist als andere Schmerzmittel.

Der kumulierte Umsatz von «Vioxx» betrug – seit der Einführung im Mai 1999 bis zum Rückzug im September 2004 – knapp 11,7 Milliarden US-Dollar. Merck & Co. besass im Jahr 2004 inklusive «Vioxx» sechs Blockbuster-Medikamente, die je über eine Milliarde US-Dollar Umsatz pro Jahr einbrachten. Ihr Anteil am Gesamtumsatz betrug 2003 65 Prozent. «Vioxx» war in der Liste der Topprodukte die Nummer drei und generierte im Jahr 2003 11 Prozent des Umsatzes. Bedenkt man, dass auf die beiden umsatzstärksten Produkte «Zocor» und «Fosamax» 2008 die Patente auslaufen, verdeutlicht dies die Bedeutung von «Vioxx» für das Unternehmen noch mehr.

Der Erfolg des Medikaments «Vioxx» lässt sich nicht nur durch die Überlegenheit des Produktes erklären, son-

dern auch durch ein aggressives direktes Marketing im Schlüsselmarkt USA. Anders als in Europa ist in den USA seit 1998 die Bewerbung verschreibungspflichtiger Arzneimittel beim Patienten erlaubt. Dies führt dazu, dass Patienten von ihrem Arzt ein bestimmtes Produkt verlangen, obwohl die bessere Wahl vielleicht ein weniger beworbenes Medikament wäre. Durch das direkte Marketing werden neue Medikamente, die patentgeschützt sind und für die höhere Marketingausgaben vertretbar sind, gegenüber den älteren bevorzugt.

Eine neue Studie bestätigt den Verdacht

Als Ende September 2004 die Geschäftsleitung von Merck & Co. erfuhr, dass «Vioxx» laut der «Approve»-Studie zu einer höheren Herzinfarkthäufigkeit führt, reagierte der Konzern mit einem sofortigen weltweiten Rückruf. Ziel der Studie, die ebenfalls Merck & Co. finanzierte, war es zu zeigen, dass «Vioxx» zur

Prävention von Darmpolypen geeignet ist. Die Firma gibt an, vor diesem Datum nichts von den Nebenwirkungen des Medikaments gewusst zu haben – obwohl der Verdacht in Forscherkreisen seit der Veröffentlichung der «Vigor»-Studie bestand. Bei der neuen Studie setzte man – im Gegensatz zu den bisherigen Untersuchungen – eine Placebo-Gruppe zur Kontrolle ein, der eine wirkungslose Zuckerpille verabreicht wurde. Dadurch liess sich die Möglichkeit einer protektiven Wirkung des Vergleichsmedikaments ausschliessen.

Der Rückruf von «Vioxx» stürzte Merck & Co. in eine der grössten Krisen ihrer Firmengeschichte und ist bis heute der definitive Abschluss der Erfolgsgeschichte «Vioxx». Der Aktienkurs büsste in einem Tag fast einen Drittel ein. Der Konzern verzeichnete einen Rückgang des Marktwertes von 30 Milliarden US-Dollar. Wie zu erwarten, folgte auf den Rückruf eine Welle von Schadenersatzforderungen. Bis zum 31. März 2006 reichten in den USA 11 500 Personen Klage gegen Merck & Co. ein (siehe die Abbildung auf dieser Seite).

In den USA verhandeln in erster Instanz Laiengerichte Schadenersatzklagen. Die Geschworenen bestehen in der Regel aus sechs bis zwölf ortsansässigen Bürgern mit US-Nationalität, die nach

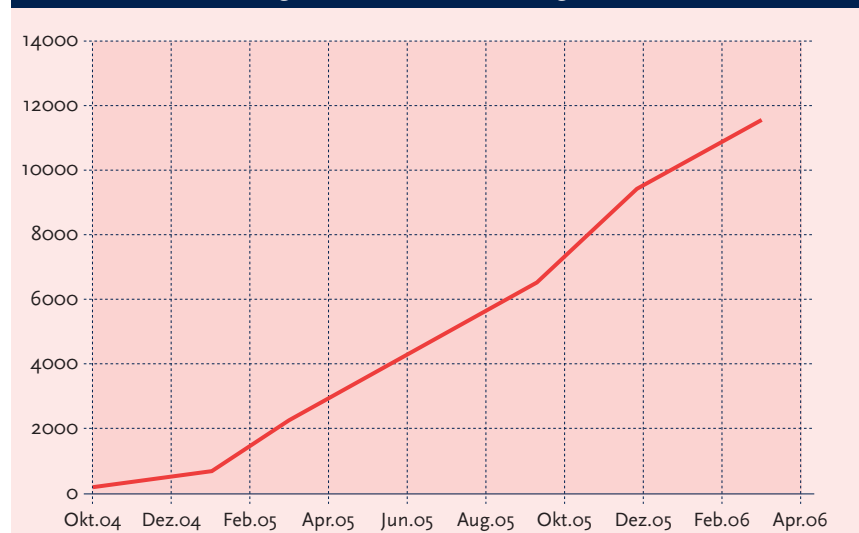
dem Zufallsprinzip ausgewählt werden. Amerikanische Gerichte verfügen nicht über unabhängige Sachverständige. Beide Seiten können aber Expertengutachten einholen, was jedoch Anlass zu «Junk Science» (Scheinwissenschaft) gibt und grosse Risiken mit sich bringt.

Verwerfliches Verhalten

Unverständnis und Kopfschütteln lösen in Europa die amerikanischen «Punitive Damages» aus – der Strafzuschlag zum Schadenersatz. Diesen auferlegt das Gericht dem Angeklagten wegen bö-

williger Motive oder rücksichtslosem Verhalten gegenüber anderen, und bestraft ihn auf diese Weise für verwerfliches Verhalten. Die Beträge aus den «Punitive Damages» werden dem Kläger zugesprochen und nicht an den Staat bezahlt. Bei der Bestimmung der Höhe dieser Busse wird in der Regel dem Vermögen des Angeklagten Rechnung getragen. Der gesamte Schadenersatz für Merck & Co. könnte sich laut Klägeranwälten auf 10 bis 30 Milliarden US-Dollar belaufen. 2005 beliefen sich die Prozesskosten allein auf 285 Millionen US-Dollar.

Abb.: Die Entwicklung der Schadenersatzklagen



Die Schadenersatzklagen steigen nach dem Rückruf Ende September 2004 rasch an.

Learnings aus dem Fall Merck & Co.: Die Risiken offen kommunizieren

Hätte der Pharmakonzern von Beginn an auf die potenziellen Nebenwirkungen hingewiesen, hätte sich die Rückrufaktion vermutlich vermeiden lassen.

Der amerikanische Pharmakonzern Merck & Co. erzielte mit dem Schmerzmittel «Vioxx» dank sehr guter Verkaufszahlen hohe Umsätze. Weit grösser sind aber die fatalen Folgen des Rückrufs des Medikaments – sowohl für die

Firma als auch für die Patienten. Die frühe Markteinführung brachte zahlreichen Patienten rasche Linderung. Doch die zuständige Zulassungsbehörde steht vor einem Dilemma: Eine rasche Einführung kommt zwar vielen

Patienten zugute, birgt aber auch hohe Risiken. Was ist zu tun? Der Entscheid ist nicht einfach und es gibt keine allgemeine Regel – es braucht eine Beurteilung von Fall zu Fall. Fest steht, dass nach der Einführung eines neuen Medi-

kaments Pharmaunternehmen vorsichtig mit direktem Marketing umgehen und mögliche Nebenwirkungen kommunizieren sollten.

Frühe Zulassung bringt Vor- und Nachteile

Nach der frühen Markteinführung von «Vioxx» und deren fatalen Folgen ist vor allem die amerikanische Medikamentenzulassungsbehörde FDA in die Kritik geraten. Wäre das Schmerzmittel später, nach der Durchführung umfangreicherer Tests, auf den Markt gekommen, hätte sich die Abgabe an Patienten mit Herzkreislaufstörungen vielleicht

vermeiden lassen. Und diese Patienten wären von Schädigungen durch «Vioxx» verschont geblieben.

Eine solche Argumentation berücksichtigt jedoch nicht die zahlreichen Patienten, die von der frühen Markteinführung des Schmerzmittels profitiert haben. Die Medikamentenzulassungsbehörde muss immer abwägen, ob der Nutzen bei der Einführung eines Medikaments gegenüber den Schädigungen durch Nebeneffekte überwiegt (siehe die Tabelle auf dieser Seite).

Die Schwierigkeit liegt darin, dass die Nebenwirkungen nie ganz genau bekannt sind. Lässt die amerikanische Zulassungsbehörde FDA ein Medika-

ment zu, das schädlich ist, handelt es sich um einen so genannten «Fehler erster Art». Die Betroffenen sind identifizierbar, der Fehler korrigiert sich, die Firma nimmt das Medikament vom Markt. Schädigungen sind aber nicht rückgängig zu machen – man kann sie höchstens lindern und kompensieren. Wird ein nützliches Medikament nicht zugelassen, handelt es sich um einen «Fehler zweiter Art». Die Betroffenen, die dank dem Medikament geheilt wurden, sind nicht identifizierbar. Der Fehler korrigiert sich nicht, denn das Pharmaunternehmen führt das Medikament nie ein. In der Folge kann die Zahl der betroffenen Personen sehr gross werden. Eine spätere Einführung von «Vioxx» hätte sicher auch Opfer gefordert.

Bei Medikamenten immer fachlichen Rat einholen

Weltweit wurde «Vioxx» in weniger als 5 Jahren an mehr als 80 Millionen Patienten verabreicht. Alleine in den USA gab es rund 20 Millionen «Vioxx»-Patienten. Dass so viele Menschen das Medikament eingenommen haben, liegt nicht nur an den gastrointestinalen Vorteilen des Medikaments, sondern auch am aggressiven Marketing der Firma Merck & Co. Sie hat Werbung sowohl bei den Ärzten als auch direkt bei den Patienten betrieben. Die Werbekampagnen animierten die Endkunden dazu, bei ihrem Arzt das Schmerzmittel zu verlangen.

Um zu entscheiden, welches Medikament für eine Person das richtige ist, braucht es aber mehr als nur eine Werbekampagne. Für die meisten Patienten ist es schlicht unmöglich, Nutzen und Schaden verschiedener Medikamente abzuwägen. Diese Rolle muss der Arzt übernehmen. Er kennt die Medikamente und kann seine Patienten beraten. Sicher macht es Sinn, die Leute über die

Tab.: Das Entscheidungsdilemma nach Milton Friedman

	Medikament ist nützlich	Medikament ist schädlich
FDA lässt Medikament zu	richtige Entscheidung	Fehler 1. Art ▶ Betroffene sind identifizierbar ▶ Fehler korrigiert sich selbständig
FDA lässt Medikament nicht zu	Fehler 2. Art ▶ Betroffene sind nicht identifizierbar ▶ Fehler korrigiert sich nicht	richtige Entscheidung

Merck & Co.: Eine Tradition innovativer Arzneimittel

Friederich Jakob Merck gründete 1668 in Darmstadt die Engel Apotheke. 1891 reiste einer seiner Nachfolger, Georg Merck, in die Vereinigten Staaten und gründete in New York die Firma Merck & Co., Inc. Sie errichtete in Rahway, New Jersey, ein modernes Laboratorium und entwickelte sich rasch zu einer der innovativsten Organisationen in der Pharmazie. Merck & Co. wurde 1917 zu einem von der Muttergesellschaft unabhängigen, amerikanischen Unternehmen. Aus diesem Grund darf die Firma nur auf dem US-amerikanischen Markt mit diesem Markennamen auftreten. International operiert die amerikanische Merck als «Merck Sharp and Dohme» (MSD). 1940 bis 1950 entwickelte die Firma eine Methode zur Massenproduktion von Penicillin und übernahm eine Pionierrolle in der Entwicklung und Herstellung innovativer Vitaminpräparate

(B1, B2, B6 und B12). 1953 fusionierten Merck & Co., Inc. und Sharp & Dohme zu MSD International. Ein paar Jahr später erwirtschafteten die Merck-Niederlassungen ausserhalb der USA 47 Prozent des gesamten Umsatzvolumens – Merck war damals das umsatzstärkste US-Pharmaunternehmen im Ausland. Später entwickelte die Firma einen Impfstoff gegen Meningitis A, C und AC und den ersten gentechnisch hergestellten Impfstoff, der für die Anwendung am Menschen zugelassen wurde und gründete das «Neuroscience Research Centre» in England. Heute beschäftigt der Konzern weltweit 73 000 Mitarbeiter in 120 Ländern und 31 Produktionswerken. Die Medikamente werden in über 200 Ländern verkauft. 2005 erzielt die Firma einen Umsatz von 22,6 Milliarden US-Dollar und einen Gewinn von 4,6 Milliarden US-Dollar.

Existenz von Medikamenten zu informieren, doch die genaue Wirkung sollten sie sich von ihrem Arzt erklären lassen.

Kaufen – ob geeignet oder nicht

Die Werbekampagnen von «Vioxx» waren aber weit mehr als bloße Information. Sie führten dazu, dass das Medikament auch Patienten, für die es nicht geeignet war, auf ihr Verlangen hin verabreicht wurde. Das Marketing der Firma Merck & Co. ist aber keineswegs aggressiver als das seiner Konkurrenten: Grosse Pharmakonzerne geben heute beinahe doppelt soviel Geld für Marketing aus als für Forschung und Entwicklung. Modellrechnungen zeigen, dass alleine in den USA zwischen 88 000 und 160 000 Patienten nach der Behandlung mit «Vioxx» einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten haben. Hätte Merck & Co. die ersten Anzeichen von Herzkreislaufstörungen bei der Einnahme des Medikaments ernst genommen, wären viele Patienten von den Nebenwirkungen verschont geblieben.

Die Anzeichen ernst nehmen

Bereits die «Vigor»-Studie, die im Juni 2000 bei der FDA eingereicht und fünf Monate später in einer Fachzeitschrift publiziert wurde, wies auf kardiovaskuläre Nebenwirkungen hin. Doch erst als im September 2004 eine neue Studie zeigte, dass «Vioxx» zu kardiovaskulären Nebenwirkungen führt, leitete Merck & Co. den Rückruf ein. Hätte das Unternehmen die potenziellen Nebenwirkungen früher kommuniziert, hätte man auf dem Beipackzettel einen Warnhinweis vermerkt. Und der Rückruf des Medikaments hätte sich vermutlich verhindern lassen.

«Firmen geben fast doppelt so viel für Marketing aus als für Forschung und Entwicklung.»

Literatur

Bombardier et al. (2000): *Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis.* *NEJM* 343: 1520–1528.

Bresalier et al. (2005): *Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma.* *NEJM* 352: 1071–1080.

Frazier, Kenneth C.; Waxman, Henry A. (2005):

The Lessons of Vioxx. *NEJM* 353: 1420–1421.

Juni, P.; Nartey L.; Reichenbach S.; Sterchi R.; Dieppe PA.; Egger M. (2004): *Risk of Cardiovascular Events and Rofecoxib: Cumulative Meta-Analysis.* *The Lancet* – Vol. 364, Issue 9450, 04, p. 2021–2029.

Stenberg E. (1996): *Produktehaftpflicht für Exporte in die USA, Public Relations Schweizer Rück.*

the way **BUSINESS** moves 



www.carlsonwagonlit.ch

Entdecken Sie Europas führenden Spezialisten im Geschäftsreisemanagement. Mit rund 350 Experten und 47 Agenturen allein in der Schweiz sowie über 50.000 Firmenkunden in mehr als 150 Ländern rund um den Globus. Dabei geben wir seit über 130 Jahren jeden Tag aufs Neue unser Bestes – für ständige Serviceoptimierungen und die optimale Lösung für jeden einzelnen Kunden. Kennen Sie einen Partner, der Ihnen mehr bietet?

Carlson Wagonlit Travel ist der Geschäftsreisepespezialist, der durch beispielhaften Kundenservice und maximale Wirtschaftlichkeit zu Ihrem langfristigen Partner wird.

Begeben Sie sich auf Entdeckungsreise:
www.carlsonwagonlit.ch

**Carlson
Wagonlit
Travel**
